T 6

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

**PCT** 

REC'D 23 JUN 2000

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

			(Altikel 50 dild 1 to	9017010		
Aktenzeiche		Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHE	siehe Mitte Vorläufigen	ilung über die Übersendung de: Prüfungsbericht (Formblatt PC	s internationalen CT/IPEA/416)
International	les Ak	tenzeichen	Internationales Anmeldedatum	(Tag/Monat/Jahr,	Prioritatsdatum (Tag/Monat/	Tag)
PCT/EP9	8/07	722	30/11/1998		13/03/1998	
Internationa C07K14/4		entklassification (IPK) oder	nationale Klassifikation und IPK			
Anmelder FRAUNH	OFE	R-GESELLSCHAFT	ZUR FÖRDERUNG DER /	ANGEWAND		
1. Diese Behör	r inte de er	rnationale vorläufige Prü stellt und wird dem Anm	üfungsbericht wurde von der nelder gemäß Artikel 36 über	mit der internat mittelt.	ionale vorläufigen Prüfung b	peauftragte
2. Diese	r BEF	RICHT umfaßt insgesam	nt 4 Blätter einschließlich die	ses Deckblatts.		
ui B	nd/od ehörd	lar Zaichnungen, die ge	ANLAGEN bei; dabei hande ändert wurden und diesem B richtigungen (siehe Regel 70 mt 2 Blätter.	ericht zugrunde	e liegen, und/oder Blätter mi	it vor dieser
3. Diese	r Ber ⊠	icht enthält Angaben zu Grundlage des Berich				
11		Priorität			Alabaik walione Any	uondharkeit
111			s Gutachtens über Neuheit, e	finderische La	tigkeit und gewerbliche Anv	vendbarken
V	□ ⊠	Regründete Feststellu	ikeit der Effindung ing nach Artikel 35(2) hinsich parkeit; Unterlagen und Erklä	tlich der Neuhe rungen zur Stüt	it, der erfinderische Tätigke zung dieser Feststellung	it und der
VI		Bestimmte angeführte				
VII			r internationalen Anmeldung			
VIII		Bestimmte Bemerkun	gen zur internationalen Anme	eldung		
Datum der	Einrei	chung des Antrags	Da	tum der Fertigste	llung dieses Berichts	
12/08/19	99				1 6.06.00	
	auftra	inschrift der mit der internat igten Behörde	tionalen vorläufigen Be	vollmachtigter Be	diensteter	Conscience of Constitution of
<u>)</u> ))	D-8 Tel	opäisches Patentamt 10298 Munchen +49 89 2399 - 0 Tx: 5236	56 epmu d	ollbach, S		Se Casar 100
	Fax	(; <b>+49 89 2399 - 446</b> 5	ļ Te	I Nr. +49 89 2399	9 8715	

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07722

١.	Grund	lage	des	Berichts	5
----	-------	------	-----	----------	---

	Gru	ndlage des Berich	nts							
۱.	Artil	ser Bericht wurde e kel 14 hin vorgeleg it beigefügt, weil sie	t wurden, gelte	en im F	Rahmen diese	lätter, die der es Berichts al.	n Anmeldear s "ursprünglid	nt auf eine / ch eingereid	Aufforderung na ht" und sind ihr	ch n
	Bes	chreibung, Seiter	n:							
	1-32	2	ursprüngliche	e Fassi	nug					
	Pate	entansprüche, Nr.	:							
	1-3		mit Telefax v	om	С	6/04/2000				
	Zeid	chnungen, Blätter	:							
	1/2,	2/2	ursprüngliche	e Fass	ung					
2.	Auf	grund der Änderun	gen sind folge	nde Ur	nterlagen fort	gefallen:				
		Beschreibung,	Seiten:							
		Ansprüche,	Nr.:							
		Zeichnungen,	Blatt:							
3.		Dieser Bericht ist angegebenen Grü eingereichten Fas	inden nach Au	uffassu	ng der Behör	de über den	rungen erste Offenbarung:	llt worden, c sgehalt in d	da diese aus de er ursprünglich	ר
4.	Etw	vaige zusätzliche B	emerkungen:							
۷.	Beg gev	gründete Feststell verblichen Anwen	lung nach Art idbarkeit; Un	ikel 35 terlage	5(2) hinsichtl en und Erklär	ich der Neul rungen zur S	neit, der erfir Stützung dies	nderischen ser Festste	Tätigkeit und d Ilung	de
1.	Fes	ststellung								
	Ne	uheit (N)		Ja: Nein:	Ansprüche Ansprüche	1.2 3				
	Erfi	inderische Tätigkei	t (ET)	Ja: Nein:	Ansprüche Ansprüche	1.2				
	Ge	werbliche Anwendl	oarkeit (GA)	Ja:	Ansprüche	1-3				

Nein: Ansprüche



Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07722

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

- Die vorliegende Anmeldung betrifft metallhaltige Ribonukleotidpolypeptide, 1. Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung und Antikörper,
- Im Stand der Technik gibt es bereits mehrere Dokumente, die auch metallhaltige 2. Ribonukleotidpolypeptide beschreiben. Der Unterschied zum beanspruchten Ribonukleotidpolypeptide liegt in dem RNA Teil, der durch eine andere Sequenz definiert ist. Die spezifische Sequenz der Klone 3a (ARNA I) und a2 ARNA VI ist im Stand der Technik weder beschrieben noch nahegelegt. Daher sind die Ansprüche 1 und 2 unter Artikel 33(2) und 33(3) PCT zulässig.

Jedoch der Anspruch 3 in der gegenwärtigen Form ist aus den folgenden Gründen nicht zulässig:

Der Stand der Technik beschreibt bereits Methoden zur Isolierung von entsprechenden Komplexen (siehe z.B. D1: WO 97/04007), daher ist das Auffinden weitere Komplexe mit gleicher Funktion bestenfalls in spezifischer Form erlaubbar. Dasselbe gilt auch für die Verwendungen.

Verbreiterungen wie die "molekular-biologischen Äquivalenzstrukturen und/oder Fragmente und/oder Derivate" nach Anspruch 3, sind weder klar, gestützt (Artikel 6 PCT), noch neu im Sinne des Artikel 33(2) PCT.

#### Neue Patentansprüche

1. Metallhaltige Ribonukleotidproteine enthaltend ein Protein aus der Familie der S100-Proteine, eine RNA und Kupfer als Metallion in Form eines ternären Komplexes, dad urch gekenzeichnet, daß die RNA des ternären Komplexes folgende: Sequenzen aufweist:

(a1) (ARNA I)

oder

20

30

#### (a2) ARNA VI

Verfahren zur Herstellung eines metallhaltigen Ribonukleotidproteins nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Leukozyten oder Entzündungsgewebe homogenisiert oder Leukozyten kultiviert und die entstandenen RNPs aus den Homogenaten oder aus den Überständen der Kulturlösung durch Standardmethoden gewinnt.

3. Verwendung der Ribonukleotidproteine nach Anspruch 1 und/oder molekular-biologischen Äquivalenzstrukturen und/oder Fragmenten und/oder Derivaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur spezifischen Beeinflussung der Angiogenese.

10

5

**GEÄNDERTES BLATT** 

# Translation



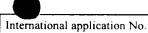


# **PCT**

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 97/33267-IGB	FOR FURTHER A		eation of Transmittal of International Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No.	International filing da		Priority date (day/month/year)
PCT/EP98/07722	L	1998 (30.11.98)	13 March 1998 (13.03.98)
International Patent Classification (IPC) or n C07K 14/47, 16/18, A61K 38/17		nd IPC	
Applicant FRAUNHOFER-GESELLSCHA	FT ZUR FÖRDER	UNG DER ANGE	WANDTEN FORSCHUNG E.V.
This international preliminary example Authority and is transmitted to the a			International Preliminary Examining
2. This REPORT consists of a total of	4 sheets	, including this cover sh	neet.
	asis for this report and/	or sheets containing rec	on, claims and/or drawings which have ctifications made before this Authority he PCT).
These annexes consist of a to	otal of2	sheets.	
3. This report contains indications relat	ing to the following ite	ems:	
I Basis of the report			
II Priority			
III Non-establishment	of opinion with regard	to novelty, inventive st	ep and industrial applicability
IV Lack of unity of in	vention		
V Reasoned statemen citations and explain	t under Article 35(2) w nations supporting such	vith regard to novelty, in statement	nventive step or industrial applicability;
VI Certain documents	cited		
VII Certain defects in t	he international applica	ation	
VIII Certain observation	ns on the international a	application	
Date of submission of the demand		Date of completion of	this report
12 August 1999 (12.08	.99)	16 J	une 2000 (16.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP		Authorized officer	
Facsimile No.		Telephone No.	



#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

#### PCT/EP98/07722

I. Basis of the	e report				
					the receiving Office in response to an invitation eport since they do not contain amendments.)
	the international				
	the description,	pages	1-32	, as originally filed,	
				, filed with the demand.	
		pages		, filed with the letter of	,
		pages	··	_, filed with the letter of	
·	the claims,	Nos		, as originally filed,	
		Nos		, as amended under Articl	le 19.
		Nos		, filed with the demand,	
		Nos.	1-3	, filed with the letter of	06 April 2000 (06.04.2000)
		Nos		, filed with the letter of	
	the drawings,	sheets/fig	1/2-2/2	, as originally filed,	
		sheets/fig		, filed with the demand,	
		sheets/fig		, filed with the letter of	
		sheets/fig		, filed with the letter of	
2. The amendi	ments have resulte	ed in the cance	llation of:		
	the description,	pages			
	the claims,				
	the drawings.	sheets/fig			
				endments had not been mad Supplemental Box (Rule 70	le, since they have been considered 0.2(c)).
4. Additional of	observations, if ne	ecessary:			
					1

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07722

YES

NO

YES

NO

1, 2

1 - 3

V. 	Reasoned statement under A citations and explanations su	article 35(2) with regard to novelty, apporting such statement	inventive step or industrial appl	licability;
1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims	1, 2	YES
		Claims	3	NO

Claims Claims

Claims

Claims

2. Citations and explanations

Inventive step (IS)

Industrial applicability (IA)

- 1. The present application concerns metal-containing ribonucleotide polypeptides, methods for the production thereof and uses and antibodies.
- 2. There are already several prior art documents which also describe metal-containing ribonucleotide polypeptides. They differ from the claimed nucleotide polypeptide in the RNA part, which is defined by another sequence. The specific sequence of the clones 3a (ARNA I) and a2 ARNA VI is not described in the prior art, nor is it obvious therefrom.

Therefore, Claims 1 and 2 are admissible under PCT Article 33(2) and (3).

However, Claim 3 is not admissible in its present form for the following reasons:

The prior art already describes methods for isolating corresponding complexes (see, for example, D1: WO 97/04007). Therefore, the discovery of further complexes with the same function is admissible, at best, if a specific form is given. The same applies to the uses. Broad formulations such as the "molecular-biological equivalence structures and/or fragments and/or derivatives" according to Claim 3 are neither clear,



International application No.
PCT/EP 98/07722

		supported	(PCT	Article	6)	or	novel	under	PCT	Article	
		33(2).									
	į										
ı											
}											
L				<del></del>							

#### Patent claims

1. Metal-containing ribonucleotide proteins containing a protein from the family of S100 proteins, an RNA and copper as metal ion in the form of a ternary complex, characterised in that the RNA of the ternary complex contains the following consensus sequence:

 $\begin{aligned} \mathbf{GGAAAA}\mathbf{UNNNNUNAUAUGN}_{1\text{-}6}\mathbf{CUNNNUUUNNNNNNAAAAAN}_{0\text{-}1} \\ \mathbf{UANAAACAUN}_{0\text{-}5}\mathbf{CUUNAGN}_{0\text{-}13}\mathbf{AGAAAUN}_{0\text{-}16}\mathbf{UUAGCAG} \end{aligned}$ 

wherein "N" is G, A, U or C, or the complementary consensus sequence thereof.

2. Metal-containing ribonucleotide proteins according to claim 1, characterised in that the RNA has the following sequences:

(a1) (ARNA I)

or an RNA which is different therefrom by one or more base pairs or a fragment thereof,

(a2) ARNA VI

28 3. Process for producing a metal-containing ribonucleotide protein according to claim 1 or 2, characterised in that leucocytes or inflammation tissue is homogenised or leucocytes are cultivated and the resulting RNPs are recovered from the homogenates or from the supernatants of the culture solution by standard methods. 4. Antibody directed towards the ribonucleotide proteins according to one of claims 1 to 3. 5. Antibody according to claim 5, characterised in that it is polyclonal. 6. Antibody according to claim 5, characterised in that it is monoclonal. 7. Use of the ribonucleotide proteins according to one of claims 1 to 3 and/or molecularbiological equivalent structures and/or fragments and/or derivatives for producing a medicament for specifically influencing angiogenesis.

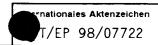
# PCT

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder An	walts   WEITERES		g über die Ubermittlung richts (Formblatt PCT/IS	
97/33267-IGB	VORGEHEN		hstehender Punkt 5	PV 220) Sowie. Soweit
Internationales Aktenzeichen	Internationales Ann	neldedatum	(Frühestes) Pi	ioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 98/07722	(Tag/Monat/Jahr) 30/11	/1998	13	3/03/1998
Anmelder		, _ ,		, 00, 1990
FRAUNHOFER-GESELLSCHAF	T ZUR FÖRDERUNG D	ER ANGEWAND		
Dieser internationale Recherchenberic Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird	oht wurde von der Internation dem Internationalen Büro üb	alen Recherchenbel ermittelt.	nörde erstellt und wird o	tem Anmelder gemäß
Dieser internationale Recherchenberic	cht umfaßt insgesamt 3	Blätte	er er	
r*te-	t ihm jeweils eine Kopie der in			n Stand der Technik bei.
				***
Grundlage des Berichts				
<ul> <li>a. Hinsichtlich der Sprache ist durchgeführt worden, in der</li> </ul>	die internationale Recherche sie eingereicht wurde, sofern	auf der Grundlage o unter diesem Punkt	der internationalen Anm : nichts anderes angege	eldung in der Sprache eben ist
Die internationale Ro	echerche ist auf der Grundlag	ge einer bei der Behö	3 3	
	23.1 b)) durchgeführt worden.			
<ul> <li>b. Hinsichtlich der in der interna Recherche auf der Grundlag</li> </ul>	ationalen Anmeldung offenba ge des Sequenzprotokolls dur	ichgeführt worden, d	i/oder Aminosauresed as	juenz ist die internationale
	n Anmeldung in Schriflicher F	orm enthalten ist.		
<del>=</del>	nternationalen Anmeldung in	•	•	ist
bei der Behörde nac	hträglich in schriftlicher Form	eingereicht worden	ist.	
=	hträglich in computerlesbarer	J		
Die Erklärung, daß d internationalen Anm	das nachträglich eingereichte eldung im Anmeldezeitpunkt	schriftliche Sequenz hinausgeht, wurde v	protokoll nicht über der orgelegt.	n Offenbarungsgehalt der
Die Erklärung, daß c wurde vorgelegt.	tie in computerlesbarer Form	erfaßten Information	nen dem schriftlichen S	equenzprotokoll entsprechen.
2. Bestimmte Ansprü	che haben sich als nicht re	cherchierbar erwie	sen (siehe Feld I).	
3. Mangelnde Einheit	lichkeit der Erfindung (siehe	e Feld II).		
Hinsichtlich der Bezeichnung der	er Erfindung			
	der eingereichte Wortlaut gen	nehmigt.		
wurde der Wortlaut v	von der Behörde wie folgt fest	tgesetzt:		
_				
Hinsichtlich der <b>Zusammenfass</b>	una			
	der eingereichte Wortlaut gen	nehmiat.		
wurde der Wortlaut r Anmelder kann der E	nach Regel 38.2b) in der in Fe Behörde innerhalb eines Mon- eine Stellungnahme vorleger	eld III angegebenen ats nach dem Datun		
Folgende Abbildung der <b>Zeichn</b>	9		lichen: Abb. Nr.	
wie vom Anmelder v		9	X	keine der Abb.
=	elbst keine Abbildung vorgeso	chlagen hat.	ث	
	die Erfindung besser kennze	o .		
	<i>y</i>			

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT



a. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07K14/47 C07K16/18 A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK - 6 - C07K - A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

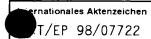
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

X	DE 196 28 895 A (FRAUNHOFER GESELLSCHAFT) 23. Januar 1997 (1997-01-23)	1-7
1	das ganze Dokument	
X	WO 97 04007 A (FRAUNHOFER GESELLSCHAFT) 6. Februar 1997 (1997-02-06) das ganze Dokument	1-7
X	J H WISSLER ET AL.: "An endogenous bioactive metallo-ribonucleo-polypeptide: a copper-containing monocytic blood vessel morphogen as a novel type of "wound-hormone"" BIOCHEM. ENG. 'INT. CONGR.!, MEETING DATE 1986. EDITORS H CHMIEL, W P HAMMES AND J P BAILEY ,1987, Seiten 385-391, XP000614120 Fischer, Stuttgart, BRD das ganze Dokument	1-7

X Weitere Veröffentlichungen sınd der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung
<sup>4</sup> L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer	kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf
anderen im Hecherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritatsdatum veröffentlicht worden ist	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tatigkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorne in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist." Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Juli 1999	06/08/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Masturzo, P

1

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT



		T/EP 98/07722						
C.(Fortsetz	Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN							
Kategorie <sup>e</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommer	nden Teile Betr. Anspruch Nr.						
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 3, 19. Januar 1987 (1987-01-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 16813, J H WISSLER ET AL.: "Structure and function of a monocytic blood vessel morphogen (angiotropin) for angiogenesis in vivo and in vitro; a copper-containing metallo-polyribonucleo-polypeptide as a novel and unique type of monokine "XP002022899 & PROTIDES BIOL. FLUIDS, Bd. 34, 1986, Seiten 525-536, Zusammenfassung	1-7						
Α	E C DELL'ANGELICA ET AL.: "Primary structure and binding properties of calgranulin C, a novel S100-like calcium-binding protein from pig granulocytes"  JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 269, Nr. 46, 18. November 1994 (1994-11-18), Seiten 28929-28936, XP002022898  AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD., US in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-7						

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

cternational Application No

Patent document cited in search report		Publication date	- atom ranny		Publication date	
DE 19628895	A	23-01-1997	AU CA CZ WO EP	6698496 A 2196802 A 9700755 A 9704007 A 0781294 A	18-02-1997 06-02-1997 13-08-1997 06-02-1997 02-07-1997	
WO 9704007	A	06-02-1997	AU CA CZ DE EP	6698496 A 2196802 A 9700755 A 19628895 A 0781294 A	18-02-1997 06-02-1997 13-08-1997 23-01-1997 02-07-1997	